

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑤

Int. Cl. 2:

A 61 K 37/02

⑬ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

DEUTSCHES



PATENTAMT

DE 29 07 460 A 1

⑪

Offenlegungsschrift

29 07 460

⑫

Aktenzeichen:

P 29 07 460.0

⑬

Anmeldetag:

26. 2. 79

⑭

Offenlegungstag:

13. 9. 79

⑮

Unionspriorität:

⑯ ⑰ ⑱

7. 3. 78 Schweiz 2401-78

14. 8. 78 Schweiz 8634-78

⑳

Bezeichnung:

Neue resorbierbare galenische Kompositionen

㉑

Anmelder:

Sandoz-Patent-GmbH, 7850 Lörrach

㉒

Erfinder:

Cavanak, Thomas, Dr., Oberwil (Schweiz)

DE 29 07 460 A 1

08.03.79

2907460

SANDOZ-PATENT-GMBH
7850 Lörrach

Case 100-4983

Neue resorbierbare galenische Kompositionen

Patentansprüche

- 5 1. Eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend ein pharmakodynamisch wirksames monocyclisches Peptid und einen Trägerstoff, der aus zumindest einer der nachfolgend genannten Komponenten besteht:
 - a) einem nicht-ionischen Ester eines Triglyzerids mit einem Polyalkylenglykol
 - b) einem gesättigten Fettsäuretriglyzerid und
 - 10 c) einem Mono- oder Diglyzerid.
2. Eine pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass man als monocyclisches Peptid ein Cyclosporin verwendet.
- 15 3. Eine pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 2 dadurch gekennzeichnet, dass man als monocyclisches Peptid Cyclosporin A und/oder Dihydrocyclosporin C und/oder Isocyclosporin D verwendet.

909837/0609

4. Eine pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Zusammensetzung für 10 Gewichtsteile der Komponenten a, b und c 0,2 bis 10
5 Teile des Peptids enthält.

5. Eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass die unter a) angegebene Komponente durch Umesterung von 2 Molanteilen natürlichen Oeles mit 1 Molanteil Polyäthylenglykol mit einem Molekulargewicht von 200 bis 800
10 erhalten wird.

6. Eine pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass die unter b) angegebene Komponente Fettsäuren mit einer Kettenlänge von 8 bis
15 12 Kohlenstoffatomen enthält.

7. Eine pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass die unter c) angegebene Komponente aus einem Monofettsäure- oder Difettsäureglyzerid, worin die Fettsäure 16 bis 20 Kohlenstoffatome besitzt, besteht.
20

8. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Komposition nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass man ein pharmakodynamisch wirksames monocyclisches Peptid mit zumindest einer der nachfolgenden
25 Komponenten vermischt:

a) einem nicht-ionischen Ester eines Triglyzerids mit einem Polyalkylenglykol,

b) einem gesättigten Fettsäuretriglyzerid und

c) einem Mono- oder Diglyzerid.

- 5 9. Eine Methode zur Verbesserung der Resorption von pharmakodynamisch wirksamen monocyclischen Peptiden dadurch gekennzeichnet, dass man das Peptid zusammen mit einem Trägerstoff, der aus zumindest einer der im Anspruch 1 unter a), b) und c) beschriebenen Komponenten besteht, verabreicht.

909837/0609

100-4983

2907460

Neue resorbierbare galenische Kompositionen

Die vorliegende Erfindung betrifft neue galenische Darreichungsformen und Kompositionen enthaltend pharmakodynamisch wirksame monocyclische Peptide.

- 5 Wegen des hydrophoben und/oder lipophilen Charakters solcher Peptide besitzen deren pharmazeutische Zusammensetzungen mit üblichen festen oder flüssigen pharmazeutischen Trägerstoffen oft Nachteile. So werden die Peptide aus solchen Zusammensetzungen nicht zufrieden-
- 10 stellend resorbiert, oder die Zusammensetzungen werden nicht gut vertragen oder sie sind bei der Lagerung nicht genügend stabil, beispielsweise gegen die Auskristallisation des Peptids und/oder die Konzentration des Peptids, das ohne auszukristallisieren in Lösung
- 15 gebracht werden kann, ist niedrig, beispielsweise in der Grössenordnung von 3 % oder darunter.

- Probleme dieser Art entstehen nicht nur mit flüssigen Formulierungen, sondern auch solchen, die fest sind, wie beispielsweise sog. festen Lösungen, die sich in
- 20 in Form von oral zu verabreichenden Pellets befinden, die beispielsweise durch Schmelzen eines festen Trägers, Vermischen mit dem Wirkstoff und Abkühlen des Gemisches erhalten werden.

- Obzwar viele Vorschläge bekannt sind, die oben geschilderten Probleme zu beseitigen, wurde nach genauen
- 25 Untersuchungen gefunden, dass viele dieser Vorschläge für monocyclische Peptide, insbesondere für Cyclosporine, auf die sich die vorliegende Erfindung bezieht, nicht anwendbar sind.

909837/0609

100-4983

100-4983

2907460

Es wurde nunmehr Überraschenderweise gefunden, dass mit Hilfe bestimmter Glycerin- bzw. Glykolester die vorgenannten Schwierigkeiten überwunden werden können. Diese Ester sind geeignet, die Resorption der Wirkstoffe stark zu erhöhen und die Probleme der Instabilität zu vermeiden.

Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend ein pharmakodynamisch wirksames monocyclisches Peptid und Trägerstoffe, die aus zumindest einer der nachfolgenden Komponenten besteht:

- 10 a) einem nicht-ionischen Ester eines Triglycerids mit einem Polyalkylenglykol.
- b) einem gesättigten Fettsäuretriglycerid und
- c) einem Mono- oder Diglycerid.

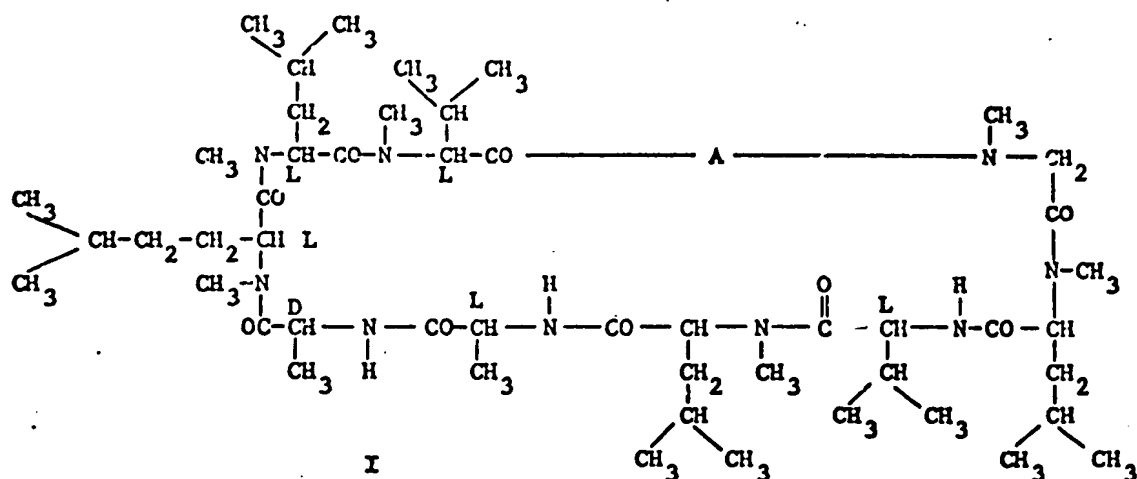
Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäss der vorliegenden Erfindung sind insbesondere geeignet zur Verabreichung von hydrophoben und/oder lipophilen Peptiden, die in üblichen pharmazeutischen Trägerstoffen unlöslich oder schwer löslich sind, insbesondere jedoch von Cyclosporinen, wobei diejenigen, deren Ringgerüst folgende Formel besitzt, bevorzugt werden:

909837/0609

05.02.79

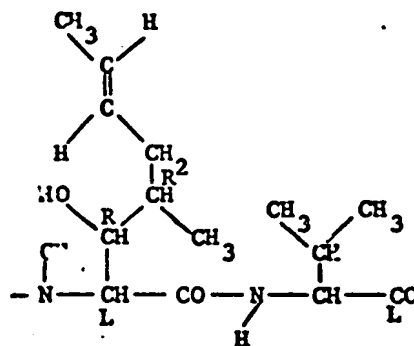
100-4983

2907460



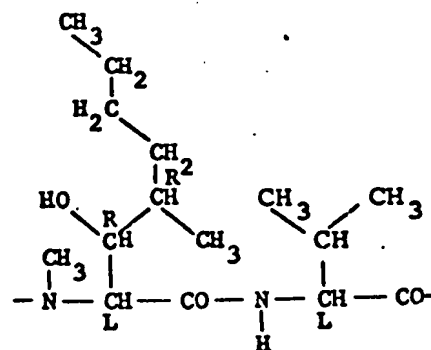
worin A eine zweiwertige Gruppe bedeutet, die zwei miteinander verbundene Aminosäuren enthält, beispielsweise

(Cyclosporin D)



oder

(Dihydro-cyclosporin D)



oder

909837/0609

Die unter a) angegebenen nicht-ionogenen Ester können auf an sich bekannte Weise, wie beispielsweise im US-Patent Nr. 3 288 824 beschrieben, hergestellt werden. Die Ester können Transesterifikationsprodukte zweier Molanteile eines natürlichen Oeles, wie Maisöl, Mandelöl, Erdnussöl, Olivenöl und/oder Palmöl, mit einem Molanteil Polyäthylenglykol mit einem Molekulargewicht von 200 bis 800 sein. Solche Ester befinden sich unter dem Namen LABRAFIL (siehe Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe Seiten 320, 1971) im Handel und werden beispielsweise vom Lab. Gattefosse, Boulogne sur Seine, Frankreich, hergestellt. Den bevorzugten Ester erhält man aus ungesättigtem natürlichem Öl; bevorzugt ist beispielsweise ein Triglyceridoleat-Polyäthylen-Gemisch, das sich unter dem Namen LABRAFIL M 1944 CS im Handel befindet.

Die unter b) angegebenen Fettsäuretriglyceride erhält man auf an sich bekannte Weise unter Verwendung von beispielsweise Fettsäuren mit einer Kettenlänge von 8 bis 12 Kohlenstoffatomen. Im allgemeinen haben diese Glyzeride eine Jodzahl von weniger als 2. Beispiele solcher Glyzeride finden sich im Handel beispielsweise unter dem Namen MIGLYOL von Dynamit Nobel Witten/Ruhr, BRD, insbesondere Miglyol 812, oder MYRITOL 318 von Henkel Düsseldorf, BRD.

Die unter c) angegebenen Mono- oder Diglyzeride bestehen vorzugsweise aus denjenigen, die für eine pharmazeutische Verwendung zugelassen sind, insbesondere Mono- oder Di-(C₁₆-C₂₀)-fettsäureglyzeride, vorzugsweise Stearinsäure- oder insbesondere Oleinsäureglyzeride.

Bevorzugt wird Glyzerol-mono-oleat (Monooleinum-Pharmacopoea Helvetica, 6. Ausgabe),.

5 Falls die unter a), b) und/oder c) angegebenen Komponenten sich im festen Zustand befinden, so müssen diese so ausgewählt werden, dass sie bei Temperaturen schmelzen, bei denen das Peptid stabil ist. Solche Komponenten sind beispielsweise Glyzerin-monostearat und Glyzerin-distearat.

10 Die bevorzugte Gesamtkonzentration der Komponenten a) und/oder b) und/oder c), die in den pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäss der vorliegenden Erfindung anwesend sind, sowie das Gewichtsverhältnis der einzelnen Komponenten, falls zwei oder mehr von diesen anwesend sind, wird u.a. von den im einzelnen verwendeten Komponenten und insbesondere von ihrem Löslichkeitseffekt und auch von dem verwendeten monocyclischen Peptid, der Konzentration des monocyclischen Peptids in der endgültigen Zusammensetzung und dem Löslichkeitseffekt jedes weiteren anwesenden pharmazeutischen Trägerstoffes abhängen. Im allgemeinen beträgt das bevorzugte Gewichtsverhältnis der Komponenten a), b) und/oder c) zum Peptid wie 10 Teile der Komponenten a), b) und c) zu 0,2 bis 10 Teilen der Peptide, insbesondere 1 zu 10 Teilen der Peptide und bevorzugt 1 bis 7 Teilen der Peptide.

Falls die Komponenten a) und b) anwesend sind, ohne die Komponente c), dann soll das Gewichtsverhältnis der Komponente a) zur Komponente b) von 1 zu 1 bis 1 zu 2 betragen.

2907460

Falls die Komponente c) zusammen mit der Komponente a) oder b) anwesend ist, so soll das Gewichtsverhältnis der Komponente c) zur Komponente a) oder b) von 2 zu 1 bis 1 zu 2 betragen.

- 5 Falls die Komponenten a), b) und c) gemeinsam anwesend sind, so soll ihr Gewichtsverhältnis vorzugsweise 1 zu 1 zu 1 betragen.

10 Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäss der vorliegenden Erfindung können erhalten werden durch Vermischung eines pharmakodynamisch aktiven monocyclischen Peptides mit einem flüssigen Trägerstoff, der die Komponenten a) und/oder b) und/oder c) wie oben beschrieben umfasst. Falls die Komponenten a), b) oder c) bei Raumtemperatur fest sind, so sollen hierbei Temperaturen bis ca. 70° C angewendet werden, um eine flüssige Schmelze zu erhalten, in der der Wirkstoff gelöst werden kann. Danach werden die Zusammensetzungen abgekühlt und anschliessend beispielsweise vermahlen.

20 Die pharmazeutischen Kompositionen können auf an sich bekannte Weise gewünschtenfalls zusammen mit weiteren pharmazeutisch unbedenklichen Zusätzen formuliert und in für orale oder parenterale Verabreichung geeignete Formen gebracht werden. Vorzugsweise befinden sie sich in flüssiger Form.

25 Beispiele bevorzugter Zusammensetzungen sind:

- a) Trinklösungen, siehe nachfolgendes Beispiel 1,
- b) Trinkemulsionen,

- c) Injektionslösungen, siehe Beispiele 2 und 4,
- d) in Kapseln befindliche Lösungen, siehe Beispiel 6,
- e) Pellets für orale Verabreichung.

5 Die Verabreichung erfolgt vorzugsweise intramuskulär oder subcutan oder insbesondere oral. Falls die Komponente b) anwesend ist, wird die pharmazeutische Zusammensetzung vorzugsweise parenteral angewendet.

10 Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäss der vorliegenden Erfindung können mit oder ohne weiteren Trägerstoffen formuliert werden.

Insbesondere können löslichkeitsfördernde Zusätze und Lösungsmittel in Konzentrationen bis 60 % der Gesamtkomposition anwesend sein, um eine zufriedenstellende Konzentration des Peptids zu erreichen.

15 1) Aethanol kann als weiterer löslichkeitsfördernder Zusatz bzw. Lösungsmittel verwendet werden, insbesondere wenn sich die Komponenten a), b) oder c) in fester Form befinden. Der Gewichtsanteil von Aethanol kann beispielsweise von 2 bis 5 % für parenterale
20 Zusammensetzungen und 1 bis 20 % für oral zu verabreichende Zusammensetzungen jeweils berechnet auf die gesamte Zusammensetzung betragen.

25 ii) Für parenteral zu verabreichende Zusammensetzungen kann als weiterer Lösungsvermittler, bzw. Lösungsmittel Benzoesäurebenzylester verwendet werden. Dieses kann in Anteilen von 5 bis 40 Gew.-% der Gesamtkomposition anwesend sein.

- 111) Ein pflanzliches Öl, wie Olivenöl oder Maisöl, kann sowohl in oralen als auch parenteralen Zusammensetzungen als pharmazeutischer Träger anwesend sein. Der Gewichtsanteil des pflanzlichen Oels, kann beispielsweise von 35 bis 60 % berechnet nach der Gesamtkomposition betragen.
- iv) Für Trinkemulsionen werden vorzugsweise die unter a) und/oder c) angegebenen Komponenten verwendet, wobei gleichzeitig Lecithin wie Sojalecithin anwesend ist. Diese Emulsionen können von 20 bis 80 Gew.-% Wasser und Äthanol als Lösungsvermittler/Lösungsmittel enthalten.
- v) Für oral zu verabreichende Pellets ist es vorteilhaft, eine feste oder halbfeste unter a), b) oder c) angegebene Komponente zu verwenden, insbesondere wird jedoch eine unter c) angegebene Komponente gebraucht. Kolloidale Kieselsäure, Zucker und mikrokristalline Zellulose sind geeignet Zusätze.
- Die Eigenschaften der gemäß der vorliegenden Erfindung erhaltenen Zusammensetzung können auf an sich bekannte Weise bestimmt werden. Die Stabilität der Lösungen, insbesondere gegen Auskristallisation des Wirkstoffes, kann unter Verwendung bekannter Tests festgestellt werden. Die Verträglichkeit der Injektionsformen kann durch Beobachtung des Ausmasses der Blutung und der Entzündung nach der Injektion, beispielsweise in die Schenkel von Kaninchen und Rhesusaffen, sowie der Zeit, die benötigt wird, um diese zu heilen, festgestellt

werden. Ueberdies können andere bekannte Verträglichkeitsteits angewendet werden.

Die Absorption der pharmakologisch aktiven Peptide, insbesondere der rasche Eintritt einer zufriedenstellenden Konzentration des Peptids im Blut und die hohe
5 totale Absorption des Peptids während 24 Stunden, wird unter Verwendung von Standard-Tests festgestellt.

In einem Test wird eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäss der vorliegenden Erfindung Kaninchen, Ratten,
10 Hunden oder Rhesusaffen oral, intramuskulär oder subcutan in einer Dosis von 2-600 mg des aktiven Peptids pro kg Tiergewicht verabreicht. Blutserumproben und Urinproben werden in gleichmässigen Zeitabständen entnommen, beispielsweise jede Stunde, und die darin enthaltene Peptidkonzentration wird auf an sich bekannte
15 Weise festgestellt.

Die pharmakodynamische Aktivität des Polypeptids kann auf an sich bekannte Weise festgestellt werden. Im Falle von Cyclosporin A kann die Wirkung des Peptids
20 durch Hemmung der Lymphozytenproliferation festgestellt werden. Hierfür wird das Blutserum in regelmässigen Zeitabständen nach Verabreichung der Substanz gesammelt und in einer Konzentration von 0,3 bis 10 % in vitro einer Milzzellensuspension der Maus zugesetzt, worin
25 die Lymphozytenproliferation durch Concavallin A über eine 72-stündige Kultivierungsperiode ausgelöst wird. ³H-Thymidin wird anschliessend zugesetzt und nach 24 Stunden der Thymidineinbau zur Feststellung der Lymphozytenproliferation gemessen.

Falls erwünscht, kann das Peptid in radio-aktiver Form verabreicht werden. Beispielsweise kann im Fall von Cyclosporinen in einem Experiment 100 mg ³H-markiertes Cyclosporin A (hergestellt durch Fermentierung des bekannten Pilzstammes Tolypocladium inflatum Gams NRRL 8044 in Gegenwart von in der SCH₃-Gruppe mit Tritium markiertem Methionin, das sich in einer pharmazeutischen Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung befindet, in Form einer Trinklösung oder einer Kapsel, oder oral in Form einer Injektionslösung intramuskulär männlichen Beagle-Hunden verabreicht werden. Blutproben werden jedem Hund 15 Minuten nach Verabreichung bis zu einer Stunde nach Verabreichung entnommen und anschliessend jede Stunde bis zu 8 Stunden nach Verabreichung. Der Urin wird ebenfalls gesammelt. Die Bestimmung der Radioaktivität im Blut und im Urin gibt die Peptidabsorption an.

Die Menge des in der pharmazeutischen Zusammensetzung gemäss der vorliegenden Erfindung zu verabreichenden Peptides hängt natürlich von der Art der Verabreichung, dem gewünschten Effekt und den Behandlungsbedingungen ab.

Im allgemeinen wird der Anteil des mit Hilfe der pharmazeutischen Zusammensetzung gemäss der vorliegenden Erfindung verabreichten Peptids in der gleichen Grössenordnung sein wie des auf einem anderen Weg verabreichten Peptids.

Im Falle von Cyclosporinen sind die zur Erreichung einer therapeutischen Wirkung benötigten Mengen bekannt. Falls man Zusammensetzungen gemäss der vorliegenden Erfindung verwendet, soll eine tägliche Dosis von 3 mg/kg bis
5 50 mg/kg an Cyclosporinen zur Behandlung chronischen Entzündungen und zur Erzielung eines immunsuppressiven Effektes verabreicht werden.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Erfindung. Alle Temperaturen sind in Grad-Celsius angegeben.

10 Beispiel 1: Trinklösung

200 mg Cyclosporin A werden direkt unter Rühren in 1 ml Gemisch von Labrafil M 1944 CS und Aethanol (im Verhältnis 40:15) bei 25° gelöst und nach Zusatz von 0,4 ml Olivenöl oder Maisöl die erhaltene Lösung filtriert und
15 in Fläschchen abgefüllt.

Die Lösung enthält für 10 Gewichtsteile Labrafil 3 Gewichtsteile Cyclosporin A, 3 Gewichtsteile Aethanol und 5 Gewichtsteile Oliven- oder Maisöl.

20 Beispiel 2: Parenterale Form für i.m. und s.c. Verabreichung

100 mg Cyclosporin A werden bei 25° in einem Gemisch bestehend aus 40 mg Aethanol und 0,5 ml Miglyol 812 unter Rühren gelöst und die Lösung anschliessend mit Miglyol 812 auf 1 ml ergänzt. Die erhaltene Lösung wird aseptisch in Ampullen abgefüllt.
25

Die Lösung enthält für 10 Gewichtsteile Miglyol 812
1 Gewichtsteil Cyclosporin A.

Beispiel 3: Parenterale Form für i.m. und s.c. Verab-
reichung

5 100 mg Cyclosporin A werden in einem Gemisch bestehend
aus 40 mg Aethanol, 100 mg Labrafil 1944 CS und 200 mg
Miglyol 812 unter Rühren bei 25° gelöst, und die erhal-
tene Lösung mit Olivenöl auf 1 ml ergänzt. Die Lösung
10 wird unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abge-
füllt.

Die Lösung enthält für 10 Gewichtsteile Miglyol 812
5 Gewichtsteile Cyclosporin A und Labrafil und 25 Ge-
wichtsteile Olivenöl.

15 Beispiel 4: Parenterale Form für i.m. und s.c. Verab-
reichung

200 mg Cyclosporin A werden in einem Gemisch von 400 mg
Benzoessäurebenzylester und 0,2 ml Miglyol 812 bei 25°
gelöst, und die erhaltene Lösung mit Miglyol 812 auf
1 ml ergänzt. Die Lösung wird anschliessend unter asep-
20 tischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt.

Die Lösung enthält für 10 Gewichtsteile Miglyol 812
6 Gewichtsteile Cyclosporin A.

2907460

Beispiel 5: Parenterale Form für i.m. und s.c. Verab-
reichung

5 200 mg Cyclosporin A werden in einem Gemisch von 50 mg Aethanol, 300 mg Labrafil M 1944 CS und 0,3 ml Miglyol 812 unter Rühren bei 25° gelöst, und die erhaltene Lösung mit Miglyol 812 auf 1 ml ergänzt. Die Lösung wird anschliessend unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt.

10 Die Lösung enthält für 10 Gewichtsteile Miglyol 812 7 Gewichtsteile Labrafil und 5 Gewichtsteile Cyclosporin A.

Beispiel 6: Weich- oder Hartgelatine kapseln für orale
Verabreichung

200 mg Cyclosporin A werden in einem Gemisch von 600 mg Glyzerinmonooleat und 30 mg Aethanol unter Rühren bei 30° gelöst und die erhaltene Lösung in Weichgelatine kapseln abgefüllt

3700/ST/SE

909837/0609